

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°
1307

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-Paul DALIBARD

né le 10 septembre 1932 à Bois-Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

A PROPOS D'UN CAS DE RHUMATISME ALCAPTONURIQUE

Président : F. COSTE , Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

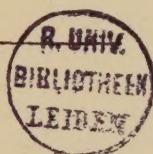
DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-Paul DALIBARD

né le 10 septembre 1932 à Bois-Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :



A PROPOS D'UN CAS DE RHUMATISME ALCAPTONURIQUE

Président : F. COSTE , Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V^e

1.2.1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), CASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN Léon BINET - Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNE

2me ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F) (SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N ...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du travail	DESCILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	(BINET (L) (BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	(DOGNON (A) (DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N ...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel :

MM.

Biochimie médicale	(DESGREZ (P)
	(POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

II. CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGÈRE (L)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J)
Cliniques chirurgicales	(Pitié
	CORDIER (G)
	(Saint - Antoine
	GOSSET (J)
	(Salpêtrière
	SICARD (A)
	(Tenon
	OLIVIER (Cl)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
	(Boucicaut
	LENEGRE (J)
	(Broussais
	SOULIE (P)
	(Cochin
	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Cochin
	BROUET (G)
	(Hôtel-Dieu
	BARIETY (M)
	(Lariboisière
	SEZE (S. de)
	(Pitié
	DREYFUS (G)
	(Saint-Antoine
	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la	
nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
..... (Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales	 (Foch (Suresnes)
.....	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St Vincent de Paul)	LALONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel

Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUINOT (H)

II. PROFESSEURS SANS CHAIRE - PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	CABROL (C)
	COUINAUD (C)
	GILLOT (C)
	OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (MlleP) pr. S. CH.
	ABELANET (R)
	BUSSER (F)
	CHOMETTE (C)
	GOUYGOU (Ch) m. conf.
	NEZELOFF (Ch)
	ORCEL (L)
	PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E)
	VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P)
	CHRISTOL (D)
	LE MINOR (L)
	TOURNIER (P)

Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. Conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.C) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R) pr. s. ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr. s. ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr. s; ch. FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER - ROZAT (J)

Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	DUBOIS (A)
	SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R)
	MEARY (R)
	POSTEL (M)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
	PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y)
	LAPIERRE(J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.L.)
	DUBOST (Ch)
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	GAUDART D' ALLAINES (Cl de)
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LEVEQUE (B)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER (M)
	NATALI (J)
	PELLERIN (D)
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P)
	BERTHAUX (P)
	BOIVIN (P)
	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LCEPER (J)
	MAURICE (J)
	MIKOL (Cl)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)

Pathologie médicale	BUGE (A)
	CATINAT (J)
	CHRETIEN (J)
	COBLENTZ (B)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	ETIENNE (J.P)
	FREZAL (J)
	FRITEL (D)
	HENNEQUET (A)
	HIMBERT (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	MOREAU (L)
	NICK (J)
	ROYER (P)
	TOURNEUR (R)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie puériculture	JOSEPH (R)
	LAFOURCADE (J)
	LEPERCQ (G)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G)
	DEJOURS (P)
	DURAND (J)
	GIRARD m. conf.
	HUGELIN (A)
	SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J)
	GOUGEROT (L) m. conf. pr. s. ch.
	GREMY (F)
	MILHAUD (G)
	PELLERIN (P)
	ROUCAYROL (J.C)
	TUBIANA (M) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B)
	MEYER (A)
	RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)

V. CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E)

LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)

Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur en chef de la Bibliothèque

Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . M. le Docteur HAHN (A)

Conservateur Mlle DUMAITRE (P)

Bibliothécaires Mmes CONTET (J) FORGET (F)

Mles LAURENT (H) LE NOIR (G) QUIEVREUX (E).

LA BIBLIOTHEQUE DE MON GRAND-PERE F. CHEVREAU

A MES PARENTS

A MA VEUE

A MES SOEURS

AU DOCTEUR PAUL GATHICHE,

Médecin de l'Hôpital de Nemilly

Qui nous a guidé dans la réalisation de ce travail.

Qui nous a accueilli dans son service pendant une année. Son enseignement dynamique et bienveillant nous a enrichi de connaissances précieuses et nous a montré l'importance des qualités de méthode, de précision et de bon sens. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueux

INTRODUCTION

L'alcapturie avec ochronose est une maladie très liée à un trouble métabolique des pigments oséoxanthiques et dont la survenue réside dans le mécanisme pathologique et la caractéristique héréditaire et familiale.

Nous avons eu le plaisir d'observer un cas de cette maladie, dans le service du Docteur R. VIGUIE au Centre Hospitalier d'Argenteuil.

Nous remercions le Docteur VIGUIE d'avoir bien voulu nous autoriser à faire de ce cas le sujet de cette thèse.

Nous remercions le Docteur GAIMICHE de nous avoir guidé dans l'élaboration de cette thèse, dans laquelle nous nous sommes efforcés d'étatuer l'état actuel des connaissances sur cette maladie en nous fondant sur les travaux publiés tant en France qu'à l'étranger par des spécialistes de la néphrologie, de la chimie biologique et de la génétique.

HISTORIQUE

C'est en 1649 que Zacutus INSITANUS reconnaît le développement des taches à l'âge de 1775 que SINGER parle de maladie des ongles noirs.

Il revient à BONDEKIND, en 1863, d'avoir découvert, dans les urines, un corps acide cristallin, baptisé alcapton.

En 1891, WOLKOW et BAUMANN désignent ce corps sous le terme d'acide homogentisique.

Les lésions anatomiques réalisées par l'acide ont été décrites par VIRCHOW, en 1865, à propos de l'autopsie d'un homme de 67 ans.

Mais la relation entre alcaptonurie et ochronose ne sera établie qu'en 1902 par ALBRECHT.

SYMPTOMATOLOGIE

(voir tableau en page 4)

L'alcaptonurie :

C'est là le premier signe de la maladie, et même le seul symptomatique dans le jeune âge, apparaissant dès la naissance, parfois plus tard dans les cas frustes, mais restant toujours le résultat d'une teneur élevée individuelle des langes de l'enfant.

Contrairement à ce qui est le plus souvent noté dans les cas rapportés, CAUSSADE, WEINMAN et PIERSON mettent en doute la coloration franchement brune des langes, pour préciser qu'elle varie en fait de rose pâle au rouge bordsau.

Quoiqu'il en soit, cette coloration apparaît en quelques minutes, dans un délai d'autant plus bref que la concentration en acide homogentisique est plus élevée. On a parlé de rôle catalytique possible d'une hypovitaminose C dans l'apparition de cette alcaptonurie.

Chez l'adulte, c'est dans le bocal, que l'on verra les urines conservées à l'air prendre de haut en bas une coloration brun foncé, voire noirâtre.

L'ochronose :

L'ochronose est une manifestation très fréquente de l'alcaptonurie et qui consiste en une pigmentation de

certaines tissus déterminés par l'accumulation en leur sein d'un produit d'oxydation de l'acide homogentisique.

Les dépôts pigmentaires vont apparaître dans un ordre relativement constant, au cours de l'évolution de la maladie.

Les yeux sont souvent la première localisation. En 1934, Cuened et HATAE décrivent Les lésions oculaires dans leur traité de biomicroscopie de la conjonctive, et en 1960, B. RONES fait la synthèse des travaux existant sur ce sujet : le pigment est situé sous l'épithélium, dans le stroma séparant les lamelles au niveau de la sclère temporale et aussi dans la conjonctive, les dépôts ne sont pas limités et ne donnant donc pas de trouble visuel.

Les oreilles sont plus tardivement le siège de dépôts pigmentaires la sclérotine y est le plus souvent atteinte. Mais la décoloration des cornées et des rétines sur le tympan et l'oreille interne. Il existe des lésions de l'oreille, mais le pigment coloré est surtout visible dans la sclérotine intra-cellulaire du cartilage, mais aussi dans certaines cellules cartilagineuses. Ces dépôts intéressent également le tissu osseux.

La lésion cutanée est plus rare et plus tardive. La coloration prédomine alors à la face et sur les membres supérieurs et inférieurs. Le dépôt pigmentaire se fait dans les glandes sébacées et sébacées, mais aussi de façon diffuse, en amas plus ou moins circonscrits, au niveau du tissu conjonctif et dans les couches pigmentaires.

L'atteinte ostéo-articulaire influe sur le pronostic de la maladie, car c'est elle qui à la longue va réaliser une certaine invalidité. Au début elle n'entraîne aucun trouble subjectif. C'est relativement, lorsque le dépôt de pigment devient important au niveau des articulations, qu'il peut s'accompagner de lésions dégénératives qui intéressent surtout les grandes articulations et la colonne vertébrale.

Les manifestations cliniques ostéo-articulaires apparaissent, pour CERVENANSKY, à un âge moyen de 34,6 ans. POULSEN a rapporté un cas particulièrement précoce, où il existait une ochronose généralisée chez un sujet de 23 ans.

Les algies vertébrales et la rigidité rachidienne sont les signes cliniques les plus constants de cette atteinte. Les algies attirent tout d'abord l'attention, elles sont rarement systématisables mais parfois radiculaires de type sciatique. Puis on assiste progressivement à des modifications de la colonne, tel qu'un aplatissement des courbes physiologiques, ou parfois des cyphoscolioses sévères.

Devant cet enraidissement et ces déformations vertébrales un diagnostic de spondylarthrite est fréquemment évoqué chez ces malades.

Au point de vue radiologique, les lésions se présentent comme des ostéo-arthrites, où l'importance des lésions cartilagineuses contrastent avec la relative discrétion des lésions hypertrophiques dégénératives.

Les érosions des disques intervertébraux provoquent une spondylose dont l'aspect radiologique est très particulier. Les espaces intervertébraux sont amincis mais les disques sont conservés, ils se calcifient sans soudure entre les vertèbres, réduits à l'état de résidus feuilletés et calcifiés, ils aboutissent parfois à des images de blocs vertébraux incomplets.

Les corps vertébraux peuvent être l'objet d'une ostéoporose : parfois pseudokystique.

Il n'existe pas de vrais syndesmophytes, ce qui permettra de différencier les lésions ostéo-articulaires débutantes de l'ischémirose, d'une spondylarthrite ankylosante.

Plus tardives sont les atteintes phalangiennes, elles sont occasionnées par celles de l'épimérose, les poignets, les épaules, les hanches, la maladie respectant mains et pieds.

Il s'agit de ces atteintes artérielles. Il peut y avoir des processus rigides avec épanchement de liquide synovial dans lequel on a pu constater la présence de l'acide homogentisinique.

Parmi les particularités qui ont pu être décrites, en matière :

La synostose sacro-iliaque, en règle asymétrique et incomplète.

La calcification du cartilage pubien.

L'atteinte de l'articulation sterno-claviculaire.

Les atteintes lombo-sacrées doivent être systématiquement recherchées, les chirurgiens insistant sur l'importance de l'infiltration pigmentaire à l'origine des ruptures souvent rencontrées.

L'atteinte cardio-vasculaire n'est que très rarement responsable de troubles cliniques, mais on peut noter très fréquemment l'existence d'un coefficient systolique apical de caractère rude.

Par contre les examens nécropsiques des sujets alopthonariques révèlent, presque toujours, l'existence d'une calcification des valvules mitrale et aortique, avec infiltration pigmentaire et sclérotique, de larges plaques athéromateuses sur l'aorte, les coronaires et de nombreux troncs artériels.

Microscopiquement le pigment infiltre l'endothélium vasculaire, disposé parfois en amas au niveau de la média.

Les autres atteintes de l'aschrose :

Tous les cartilages étant également imprégnés, on peut noter des atteintes de la trachée, des bronches, du larynx, etc., localisations n'ayant en général pas de retentissement clinique.

On a également constaté l'infiltration de la capsule splénique. Plus fréquentes sont les lithiases prostatiques qui se sont vu accusées de retentissement rénal par néphrite ascendante, encore qu'il ait pu s'agir d'une conjonction de néphro-angiosclérose et de néphrose pigmentaire interstitielle.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ces examens vont avoir pour but la mise en évidence de l'acide homogentisique dans les urines des malades. Il est un certain nombre de réactions chimiques qui vont permettre la distinction de l'acide homogentisique des autres corps réducteurs et des pigments.

Réactions propres à l'alcaptonurie :

Exposition à l'air	: brunissement de haut en bas
NAOH	: brunissement de haut en bas
HCL	: pas de changement
Argent ammoniacal	: réduction intense
Réactif de Stæssli qui	: coloration et coloration noire
Perrin-Lévy de fer	: color. brun-vert transitive
Dinitrophényl-hydrazine	: pas de changement
Ac. picrique en mil. alcalin	: brunissement
Réaction de Thormählen	: pas de changement

Le taux de l'acide homogentisique retrouvé dans les urines des malades est variable : de 1 à 8 g. Le chiffre maximum rapporté étant de 25 g.

GÉNÉRALITÉS

Fréquence

La fréquence de l'aleptonurie s'avère très difficile à estimer, sans doute plus fréquente que ne le laissent à penser les statistiques. En effet, les cas polymés d'aleptonurie le sont le plus souvent avant l'apparition des lésions squelettiques.

Les travaux de HOSBEN, WORRAL et ZIEVE, puis KNOX en 1958 établissent que l'incidence de l'aleptonurie serait environ de 1 sur 1.000.000 à 10.000.000 d'individus. Estimation approximative, l'aleptonurie sous sa forme isolée pouvant passer facilement inaperçue.

P. LOUYOT, J. MACHIRU, M. GARNIER, J. BOUTILLON, M. A. MATHIEU et CL. BUREAU publient par la I'ce pce, en 1961, deux cas de l'aleptonurie chez deux enfants nés d'un couple d'aleptonuriques, mais d'une centaine associée l'atteinte ostéo-articulaire.

Race

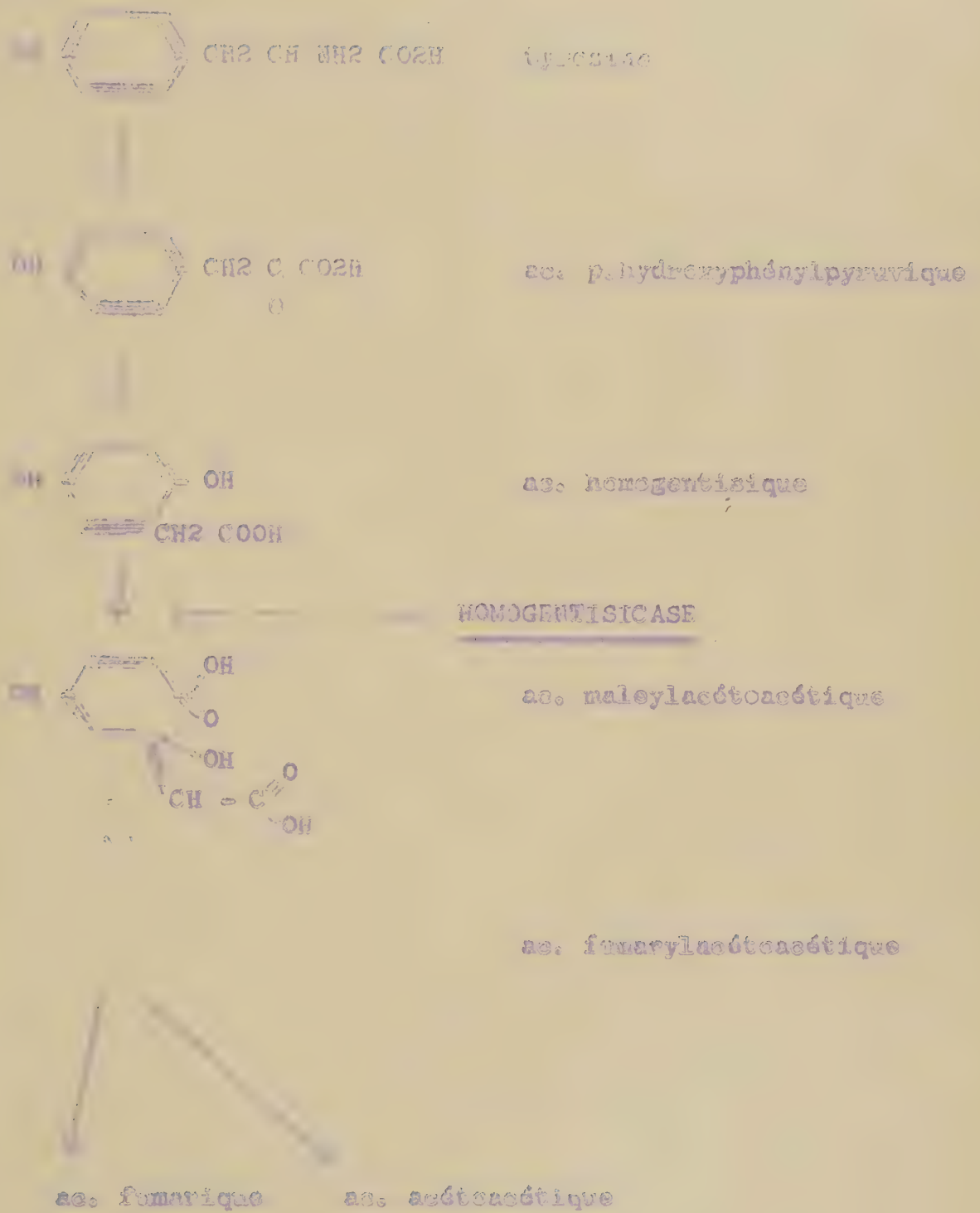
L'aleptonurie se rencontre chez toutes les races : blanches, noirs, japonais, métis d'espagnol et d'indien, etc...

Une fréquence plus grande se rencontre, dans certaines régions, notamment la zone méditerranéenne et méditerranéenne à l'est. Un rapprochement semble s'imposer.

C'est ainsi que CHYCHANKOV a recensé en Tchécoslovaquie, 119 cas de l'aleptonurie (sur 36 observés) dans 22 familles.

Les trois cas, originaux des Vengos, publiés en 1961 par P. LOUYOT et ses collaborateurs sont aussi significatifs à cet égard.

Fig. 1



Pour de bonnes raisons, il paraît de plus en plus évident, on sait qu'elle est produite par un déficit de l'enzyme essentielle et que son FD apparaît dès la naissance.

L'enzyme déficiente est la tyrosine décarboxylase, l'enzyme essentielle et le glucose est normal.

C'est le rein qui accumule l'excès de tyrosine, la clearance serait de 100 à 500 cc par minute.

En fait, le trouble responsable de la symptomatologie de l'halaprocourie se trouve être l'absence d'un enzyme qui bloque le développement et le processus de dégradation de la tyrosine à l'égard du acide homogentisine.

La question se pose alors de l'origine de ce déficit enzymatique. C'est dans l'existence d'un type animal qui semble devoir être responsable l'étiologie de cette maladie héréditaire et familiale.

HALAPROURIE

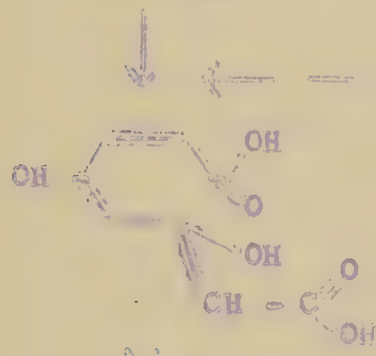
Le premier héréditaire est un des traits particulièrement intéressant de cette maladie et a fait l'objet de nombreuses publications; de KNOX en 1958, de CEPVERANSKY, SITAJ et URBANEK en 1959, enfin de M. LAMY, POUER et FREZAL en 1959. Il ressort de ces travaux que l'halaprocourie est une anomalie héréditaire du métabolisme, se transmettant habituellement selon le mode récessif, comme il avait déjà indiqué GARROD. Sur 151 observations colligées dans la littérature 28 fois est relevée une consanguinité parentale, le taux de consanguinité étant donc au moins égal à 18 pour 100.

Les trois enfants qui ont été étudiés par les auteurs de P. LOUTOT et ses collaborateurs en 1961, appartenaient à la même génération, alors que les mariages consanguins y étaient particulièrement nombreux, et que trois générations aient pu être

FIG. 1



ae. homogénéique



HOMOGENEISTICASE

ac. maleylacétoneétiqne

ac. fentanylacétate

ac. fumarique

88. acétone

Pour de telles raisons et surtout de l'hyperaminoacidurie, on sait qu'elle est grave, voire même mortelle, essentielle et que son traitement est de l'urgence.

L'enzyme déficiente est le α -glucosidase, l'acide ascorbique et le glucose étant.

C'est le rein qui se charge d'éliminer l'acide, la clearance serait de l'ordre de 100 à 500 ml par minute.

En fait, le trouble responsable de la symptomatologie de l'oligopénurie se trouve être l'absence d'un enzyme qui bloque le développement et provoque de dégradation de la tyrosine à l'élément du corps homogénéisé.

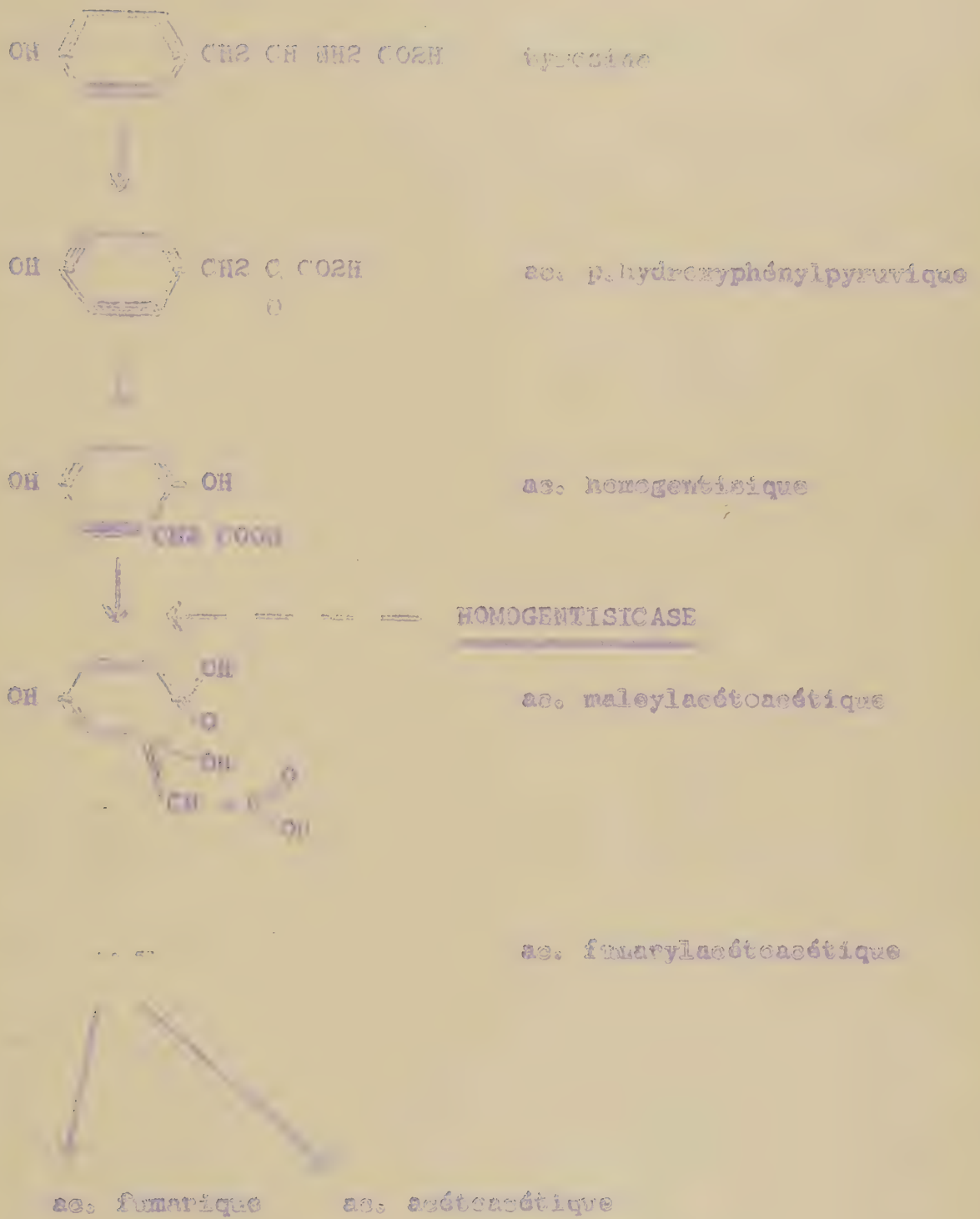
La question se pose alors de l'origine de ce déficit enzymatique. C'est dans l'herédité d'origine animale que semble devoir être recherchée l'origine de cette maladie héréditaire et familiale.

HERÉDITÉ

Le syndrome héréditaire est un des traits particulièrement intéressant de cette maladie et a fait l'objet de nombreuses publications; de KFOX en 1958, de CERVENANSKY, SITAN et URDANER en 1959, enfin de M. LAMY, POYER et FREZAL en 1959. Il ressort de ces travaux que l'oligopénurie est une anomalie héréditaire du métabolisme, se transmettant habituellement selon le mode récessif, comme l'avait déjà indiqué GARROD. Sur 151 observations colligées dans la littérature 28 fois est relevée une consanguinité parentale, le taux de consanguinité étant donc au moins égal à 18 pour 100.

Les trois enfants qui ont motivé la publication de L. LOUTOT et ses collaborateurs en 1961, appartenaient à la même génération, alors que les mariages consanguins y étaient particulièrement nombreux, et que trois générations aient pu être représentées.

Fig. 1



Pour ce rhéisme nous avons analysé des fluides génitinaux. On sait qu'elle s'exprime en présence d'un déficit essentiel et que son PH opératoire est de 7 environ.

L'analyse nous a permis de constater l'absence d'acide ascorbique et le glucose en déficit.

C'est le sucre qui s'oxyde le plus vite, l'acide, la clearance serait de 110000 à 100 à 500 mg par minute.

Au total, le trouble responsable de la l'absorption de l'oligoprotéine se trouve être l'absence d'un enzyme qui bloque le développement du processus de dégradation de la tyrosine à l'4-hydroxyacide homogentérique.

La question se pose alors de l'origine de ce déficit enzymatique. C'est dans l'existence d'un gène anormal que semble devoir être recherchée l'origine de cette maladie héréditaire et familiale.

Maladie

Le syndrome héréditaire est un des traits particulièrement intéressant de cette maladie et a fait l'objet de nombreuses publications: de KNOX en 1958, de CERVINKANSKY, SITAJ et URBANIK en 1959, enfin de M. LAMY, ROYER et FREZAL en 1959. Il ressort de ces travaux que l'oligoprotéinurie est une anomalie héréditaire du métabolisme, se transmettant habituellement selon le mode récessif, comme l'avait déjà indiqué GARROD. Sur 151 observations colligées dans la littérature 28 fois est relevée une consanguinité parentale, le taux de consanguinité étant donc au moins égal à 18 pour 100.

Les 151 cas cités par ces auteurs et publiés par M. LAMY et ses collaborateurs en 1961, appartenaient à la même génération, alors que les mariages consanguins y étaient particulièrement nombreux, et que trois générations aient pu être

Traitements

C'est là chapitre délicat, la première thérapie de la maladie ne pouvant être considérée comme rigide à l'heure actuelle. C'est pourquoi nous nous efforçons à citer les différentes méthodes proposées jusqu'à maintenant.

On a pensé que la restriction protéidique diminuant l'élimination urinaire d'acide homogentique, pouvait servir de base à un régime à visée thérapeutique, mais ce régime trop strict est dangereux, il n'arrête pas la production endogène des métabolites mis en cause et il est de plus bien difficile de soutenir qu'il est à même de stopper ou de ralentir le dépôt d'un pigment dont nous ne connaissons pratiquement ni la nature exacte ni le mode de précipitation.

Le rôle qu'on a pu faire jouer à l'hypovitaminose C dans l'apparition de certaines alcaptonuries a conduit tout naturellement à une conception vitaminique de la thérapeutique de cette maladie.

La Vitaminothérapie reste néanmoins très controversée. Si certains auteurs lui nient toute action sur le malade, d'autres disent avoir observé sous l'action de la vitamine C des chutes marquées de l'alcaptonurie.

D'autres encore pensent que si l'acide ascorbique ne modifie pas l'alcaptonurie, il pourrait avoir un rôle préventif sur l'ochronose en retardant la transformation de l'acide homogentique en pigment. C'est là l'opinion de CERVERAULT et DUPUIS, à qui les résultats des traitements prolongés qu'ils ont effectués paraissent assez probants.

Les Thiourées

L'idée de leur emploi est venue de la constatation des rapports existants entre l'hyperthyroïdisme et l'hyperurémie. Si l'on a cru constater une baisse de l'alcaptonurie sous l'influence du thiouracil, le rôle thérapeutique de cette substance est limité à l'emploi.

L'hépatothérapie

La majeure partie de l'homogentisicase étant, comme nous l'avons vu située dans le foie, l'idée de l'hépatothérapie s'est directement imposée. Elle reste pourtant soumise à un certain nombre d'aléas qui en rendent les résultats très variables.

La qualité des préparations est très variable.

Il faudrait que l'hépatothérapie soit continue, ce qui n'est pas toujours facile à réaliser dans la pratique.

L'ingestion de foie cru, chez un malade de P. LOUYOT semble avoir provoqué une réduction de l'hyperurémie, encore que le recul ne soit pas assez important pour en déduire des indications formelles. Il reste que l'on peut espérer que l'enzyme contenu dans ce foie est capable de résister à l'acidité de l'estomac et d'être absorbé au niveau de

l'intestin, de moins pour une part de la quantité ingérée.

Notons enfin, avant de clore ce chapitre, l'idée de faire absorber le homogentisic par osmose avec la goutte. Il n'existe encore aucune publication à ce sujet.

EXAMEN CLINIQUE

Mme. L... Gaboielle, 74 ans, est hospitalisée dans le service du Docteur R. TREUPE, au Centre Hospitalier d'Argenteuil, le 13 Avril 1962. La malade est adressée par son médecin traitant, car elle a présenté, la nuit précédente, une crise douloureuse violente siégeant au niveau de l'hypochondre et de la région lombaire gauche. Cette douleur irradiant en arrière vers la fosse lombaire gauche, en bas et en avant vers la racine de la cuisse gauche réside aux antalgiques mineurs habituels, le diagnostic de colique néphrétique sera porté les jours suivants.

Nous retrouvons notre propos dans la lettre adressée par le médecin traitant qui note l'existence d'un important rhumatisme vertébral, pour lequel est évoqué le diagnostic de spondylrose rhizomélique.

L'étude des antécédents personnels n'apporte aucun élément. Cette malade est originaire de Seine et Oise, où elle a passé sa vie. Sa mère était originaire de la même région, son père était originaire du Luxembourg.

L'étude généalogique s'avère très difficile, et même impossible dans la branche paternelle, perdue de vue. Il semble pourtant, après l'enquête familiale, que toute notion de consanguinité puisse être écartée dans ce cas.

L'étude de la fratrie se heurte à l'inscompréhension de
neveux et nièces chez qui les préoccupations profession-
nelles estompent tout autre intérêt, d'autant qu'un jour vient
d'ailleurs où la famille est en proie à une inquiétude
tation familiale. L'une des nièces de notre malade présen-
terait un brunissement des urines laissées à l'air.
Des examens ont été pratiqués chez la fille et chez le
petit-fils de la malade, qui n'ont pas mis en évidence
l'acide homogentique dans les urines.

L'interrogatoire va chercher à révéler le mode de
début de l'affection. L'anamnèse est connue de la ma-
lade, aussi loin dit-elle que remonte ses souvenirs. Si
elle ne garde pas la notion que sa mère ait constaté une
collection anormale de ses urines, elle sait que parfois
qu'un de ses frères aînés de son frère aîné pratiquait la
saignée sur coloration brune normale qui apparaissait
au bout de quelques minutes.

C'est à l'âge de 15 ans que les premières douleurs
véritables sont remontées, mais il y avait déjà quelques
années que les voisins de notre malade lui avaient donné
le surnom de " des raide ". C'est qu'elles ont noté, les
premières, cette rigidité rachidienne qui classiquement
attire l'attention dans cette maladie.

On note l'absence de poussées rhumatoïdes aiguës dans les
antécédents. Par contre les douleurs le plus souvent de
topographie lombaire, accentuées par l'effort, ont parfois
réalisées de véritables sciatiques.

Par ailleurs une perte de taille considérable a été noté
par la famille qui de même, malade à l'âge de 15 ans,
elle donnait l'impression à l'entourage de se faire par

affaiblissent, par l'assourdissement, dans l'importante déformation de la silhouette.

A l'examen, dès l'inspection on note la sclérotion blanchâtre des cornées, une tache ardoisée envahissant les conjonctives bilatéralement.

La face est par ailleurs normale.

Les sclères conjonctives ne sont pas touchées, tout au plus note-t-on une tache brune au niveau de la sclère temporale de l'œil gauche, déjà ancienne, elle ne paraît pas devoir être rattachée à la maladie.

Au point de vue visuel, on note une importante déformation de la colonne lombaire. La malade est pratiquement immobilisée au lit depuis quelques mois, depuis 15 ans la marche n'est possible qu'avec cannes.

Par la mesure l'angle de flexion des hanches d'environ 45°.

L'examen des hanches révèle une atteinte bilatérale,

l'angle d'extension est limité et à peine. Les mouvements de flexion-extension sont extrêmement limités, les mouvements de rotation, d'abduction, d'adduction sont existants, la flexion est limitée à 45°.

Les autres articulations sont saines, les mouvements des épaules sont normaux, les articulations des poignets et des mains ne souffrent d'aucune anomalie.

LES RADIOGRAPHIES pratiquées et dont les reproductions sont jointes, concernant l'articulation cervico-lombaire et bassin vont révéler les lésions typiques de la maladie. Les images anormales prédominent au niveau de la colonne cervico-lombaire où les altérations sont variables, à type de spondylolyses à niveau L4-L5. L'aspect pathologique des images radiologiques a fait que ce diagnostic a été parfois émis, mais si les corps vertébraux sont le siège d'une ostéoporose, on est souvent frappé des lésions touchant les disques intervertébraux. Ceux-ci sont atteints et ont pris cet aspect épaissi et déformé si caractéristique de la maladie.

La radiographie de bassin de face est en revanche intéressante d'une importante coxarthrose bilatérale.



EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examens biologiques :

Sang :	urée	0,30 g. %
	potassium	195 mg. %
	calcium	5 mEq
	sodium	3,35 g. %
	soit	146 mEq
	chlorure phosphorique	3,72 g. %
	soit	105 mEq
	calcémie	90 mg. %

Phosphatases acides : 6 U.B.

Phosphatases alcalines : 13 U.B.

Examen sérologique :

B W Rexter : négative

B W Kolmer : négative

Meinicke : négative

Vitesse de sédimentation globulaire :

1 ère heure : 44 mm

2 ème heure : 80 mm

24 ème heure : 117 mm

Numération globulaire : Hématies : 4.370.000

Leucocytes : 7.200

CONCLUSIONS

De l'étude de ce cas, nous retiendrons le caractère curieux et rare de cette maladie.

Curieux par ce trouble métabolique, qui par la présence de l'acide homogentique dans les urines, provoque le brunissement à l'air, signant la maladie le plus souvent dès la naissance.

Curieux encore par les lésions articulaires et surtout cartilages et os (réalisant des lésions qui ont pu être confondues avec la polyarthrite rhumatoïde) pouvant aussi provoquer cette teinte ardoisée des sclères oculaires, des oreilles et de la face.

Curieux encore par son caractère héréditaire et familial.

Rare, puisque sa fréquence, bien que difficile à cerner avec précision, serait de 1 pour 1.000.000 à 1 pour 10.000.000.

Enfin nous insisterons sur l'invalidité qui au long cours grève cette maladie d'un pronostic lourd. Chez cette malade qui présentait une alcaptonurie ancienne, l'ochronose, complication habituelle de la maladie, s'est installée progressivement. Les lésions ostéo-articulaires se sont montrées prédominantes du fait de leur retentissement sur la vie de relation. En s'accroissant lentement, mais inexorablement, elles l'ont conduite depuis l'âge de 10 ans à réduire considérablement ses activités pour se trouver à l'heure actuelle dans un état tel que la marche est pratiquement impossible et qu'elle ne peut mener une vie normale.

C'est dire que l'alcaptonurie à laquelle on accorde facilement un pronostic peu grave, n'est pas en fait une affection si bénigne et peut avoir un retentissement considérable du fait de l'ochronose, son corollaire habituel.

BIBLIOGRAPHIE

- ABE Y., OSHIMA W., WATANAKA R., AMAKO T., HIROHATA R.
Thirteen cases of alkaptonuria from one family tree
with special reference to osteo-arthritis alkaptonurika.
J. Bone Jt Surg., 42 A, 817-831, 1960.
- BEDDARD A. P. - Ochronosis associated with carboloria.
Quart. J. Med. 3, 329-336, 1909.
- BLACK R. L. - Use of cortisone in alkaptonuria. J. Amer.
med. Ass., 155, 968-970, 1954.
- BLACK R. L., LOWMEY J. F., DUFFY P. M. - Alkaptonuria and
ochronosis. Report of five cases occurring in an ame-
rican family. Arch. intern. Med., 93, 75-86, 1954.
- BRAILSFORD J. F. - Lesions of the intervertebral discs.
Some personal reflections. Brit. J. Radiol., 28, 415-
417, 1955.
- BRUNNER H. - Ueber die Veränderungen des Schläfenbeines bei
der Ochronose. Mschr. Obrenheilk., 997-1018, 1929.
- BURIM J. J., Mc GUIRE J. S., HILBISH T. F., LASTER L.,
LA DU B. N. jr., SEEGLILLER J. E. - Alkaptonuria :
clinical staff conference at the National Institutes of
Health. Ann. Intern. Med., 48, 148-150, 1958.
- BURGER M., SCHULZE W. - Osteoarthropathia und Osteoporis
alkaptonuria. Dtsch. Z. Verdau.-u. Stoffwechselk.,
11, 22-24, 1931.
- CAUSSADE L., NEUMANN H., PIERSON M. - l'alkaptonurie du
nourrisson. Sem. Hop. Paris (ann. Péd.), 32,
3856-3860, 1956.
- CERVENANSKY J., SITAJ S., URBANEK T. - Alkaptonuria and
ochronosis. J. Bone Jt Surg., 41 A, 1169-1182, 1959.
- COOPER J. A., MORAN T. J. - Studies on ochronosis. Report
of case with death from ochronotic nephrosis. Arch.
Intern. Med., 66, 25-33, 1952.
- COOPER P. A. - Alkaptonuria with ochronosis. Proc. Roy.
Soc. Med 44, 917, 1951.
- COOMBS D. L. - Purification and characterization of homogentisin
acid oxidase. Fed. Proc., 12, 192, 1953.
- COOMBS D. L. - Purification and characterization of homogentisin
acid oxidase in rat liver. J. Biol. Chem., 212
565-568, 1955.

- KNOX W. E. - Sir Archibald Garrod's & Inborn errors of metabolism II. Alkaptonuria. Amer. J. human Genet., 10, 95-111, 1958.
- KNOX W. E., EDWARDS S. W. - Homogentisate oxidase of liver. J. Biol. Chem., 216, 479-487, 1955.
- KNOX W. E., EDWARDS S. W. - The properties of maleylacetoacetate the initial product of homogentisate oxidation in liver. J. Biol. Chem., 216, 489-498, 1955.
- LA DU B. N. - Alkaptonuria. In: STAMBURY J. B., WYNGAARDEN J. B. FREDERICKSON D. S. - The metabolic basis of inherited disease, 1177 p., Mac Graw-Hill book company Inc., 1960, pp. 397-427.
- LA DU B. N. - An enzymatic spectrophotometric method for the determination of homogentisine acid in plasma and urine. Communication personnelle de l'auteur. A paraître in J. Biol. Chem., 1961.
- LA DU B. N., ZAMFONI V. G., LASTER L., SEEMILLER J. E. - The nature of the defect in tyrosine metabolism in alkaptonuria. J. Biol. Chem., 203, 251-260, 1958.
- LAMY M., ROYER F., FREZAL J. - Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. Masson, Paris, I vol., 259 p., pp. 71-78, 1959.
- LANDOLT T. - Chemismus, Biologie und Medizin, 34, 1111-1113, 1900.
- LANTAR F. - Alkaptonurie und Homogentisinsäure. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 273, 283-284, 1942.
- LANTAR F. W. - Homogentisinsäure. Ber. Deutscher Chem., 69, 351-350, 1902.
- LESLIE A. - Alkaptonuria with hyperuricaemia. Arch. Intern. Med., 71, 65-77, 1943.
- LESLIE A., LANTAR F. - Homogentisinsäure im Harn. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 111, 100-107, 1909.
- LOUTOUY V., MARTINEAU J., GACHON P., GILLIARD J., VAN MATHIEU J., BUSMEY CL. - Alkaptonurie et ochronose. Rev. Rhum. II, 573-581, 1961.
- LUSITANUS Z. - Pract. Med. Admiranda, Lib. 3, obs. 134, 1649.
- MARTIN E. - L'alcaptonurie et le rhumatisme ochronotique. Maroc méd., 38, 1367-1372, 1959.
- MARTIN E., MILHAUD G., COURVOISIER B. - Les troubles du métabolisme des acides aminés aromatiques. Sem. Hôp. Paris, 95, 4893-4905, 1950.
- MARTIN E., MILHAUD G., COURVOISIER B., LAPINE A. - Etude de deux cas d'alcaptonurie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 66, 1050-1054, 1950.
- MARTIN W. J., UNDERDAIL L. O., MANNESON D. R., PUGH D. G. - Alkaptonuria: report of 12 cases. Ann. intern. Med., 44, 605-611, 1956.

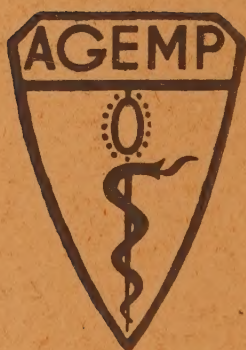
- MAUSER C. L. - Alcaptonuria. J. Amer. med. ass., 146, 815-816, 1951.
- NETT R. - Über die pathologische Bedeutung der Harnsäure im Harn. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 193, 46-48, 1930.
- NETT R. - Über die pathologische Bedeutung der Harnsäure im Harn. Ann. intern. Med., 46, 179-183, 1957.
- MORTMOLLIN B. de. - Aspect micro et macroscopique d'une arthrite alcaptonurique. Rev. Chir. Orthop., 44, 86-87, 1958.
- MOSONYI L. - A propos de l'alcaptonurie et de son traitement. Presse méd., 47, 708-709, 1939.
- NEUBERGER A., - Studies on alcaptonuria. I. The estimation of homogentisinic acid. Biochem. J., 41, 431-438, 1947.
- NEUBERGER A., RICHMOND C., WILSON J.M.G. - Studies on alcaptonuria. II. Investigations on a case of human alcaptonuria. Biochem. J., 41, 438-449, 1947.
- NEUBERGER A., WEBSTER T. A. - Studies on alcaptonuria. III. Experimental alcaptonuria in rats. Biochem. J., 41, 449-457, 1947.
- PAGET R., BROWN R. - A report of a case of alcaptonuria. Ann. Biol. clin., 7-9, 519-523, 1960.
- PETER H. - Über familiäre alcaptonurie. Presse méd., 33, 1310, 1925.
- RIBICHI A. - Zur Fränkischen alcaptonurie. Wochenschr. med. Wschr., 102, 2094-2096, 1960.
- RICHARD L. BACCHY. - Sur un cas d'alcaptonurie chez un enfant de trois ans. Gaz. hebdo. Sci. méd. Bordeaux, 30, 472-474, 1909.
- ROMEI L., BRACONI L. - Alcaptonuria: una famiglia con autosoma recessivo. Atti Soc. med. (ROMA), 9, 103-107, 1960.
- RONES B. - Ochronosis oculi in alcaptonuria. Amer. J. Ophthalm., 40, 440-446, 1960.
- SACKS S. - Alcaptonuric arthritis. Report of case. J. Bone Jt Surg., 33 B, 407-414, 1951.
- SELOFF S. B., WILSON J.M.G. - The estimation of homogentisinic acid and other tyrosine metabolites by the Vitamin C deficient in guinea pig. J. Biol. Chem., 135, 251-256, 1940.
- SEZE S. de, DJIAN A., CLAISSE R. - La discopathie calcifiante. Rev. Rhum., 23, 265-281, 1956.
- SITAJ S., URBANEK T., WEISZER L. - Skusenosi spodavanim vitaminu Ca 4-metyl-2-tiouracilu pri ochronitichej artropatii. Bratisl. Lek. listy, 53, 179-187, 1953.

- SKINSNES O. K. - Generalized ochronosis. Report of an instance in which it was misdiagnosed as melanosarcoma, with resultant enucleation of an eye. Arch. Pathol., 45, 552-558, 1946.
- SMITH J. W. - Ochronosis of the sclera and cornea complicating alkaptonuria. Review of the literature and report of four cases. J. Amer. med. ass., 120, 1282-1288, 1942.
- SMITH H. P., SMITH H. P. jr. - Ochronosis : report of two cases. Ann. intern. Med., 42, 171-178, 1955.
- VIRCHOW R. - Ein Fall von allgemeiner Ochronose der Knorpel und knorpelähnlichen Theile. Arch. pathol. Anat., 37, 212-219, 1866.
- WAGNER L. R., KNOTT J. L., MACHAFFIE R. A., WALSH J. R. - Clinical and pathological findings in ochronosis. J. cl. IN. Path., 13, 22-26, 1949
- WHITE A. G., PARKER J. G., BLOCK F. - Studies on human alcaptonuria. Effect of thiouracil para-aminobenzoic acid and di-iodotyrosine on excretion of homogentisic acid. J. Clin. Invest., 28, 140-143, 1949.
- WOOLLEY P. B. - Exogenous ochronosis. Brit. Med. J., 2, 760-761, 1952.
- YOUNG H. H. - Calculi of the prostate associated with ochronosis and alkaptonuria. J. Urol., 51, 48-58, 1944.

Vu : le Doyen
signé L. BINET

Vu : le Président
signé F. COSTE

Vu et permis d'imprimer : le Recteur.
signé J. ROCHE.



**AGEMP
POLYCOPIE**

**●, rue Dante
PARIS - V^e**

Téléphone : ODÉon 58-90